Aus der Strahlentherapeutischen Abteilung und dem Röntgeninstitut
des Städtischen Krankenhauses Moabit, BERLIN
Leiter: Professor Dr. med. Rudolf BIRKNER

BIOLOGISCH-CHEMISCHER STRAHLENSCHUTZ DURCH CYSTEAMIN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG STRAHLENINDUZIERTER FRUCHTSCHÄDEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Link
aus Mettingen

1970

Aus der Strahlentherapeutischen Abteilung und dem Röntgeninstitut
des Städtischen Krankenhauses Moabit, BERLIN
Leiter: Professor Dr. med. Rudolf BIRKNER

BIOLOGISCH-CHEMISCHER STRAHLENSCHUTZ DURCH CYSTEAMIN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG STRAHLENINDUZIERTER FRUCHTSCHÄDEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der ehem.

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Link

aus Mettingen

Ehemaliger Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent: Professor Dr. med. Rudolf Birkner
Korreferent: Professor Dr. med. Karl zum Winkel

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 3. 9. 1970

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0068

Inhalt

		Seite
I	Einleitung und Fragestellung	4
II	Einige Wirkungen von Cysteamin an der Maus	6
III	Biologisch-chemischer Strahlenschutz durch Cysteamin	8
	1) Allgemeines	8
	2) Strahlenschutzversuche mit Cysteamin an der erwachsenen Maus	9
	3) Strahlenschutzversuche mit Cysteamin am Mäusefetus	12
IV	Eigener Versuch am Mäusefetus	14
	1) Material	14
	2) Methodik	18
	3) Ergebnisse	20
	a) Resorptionen	20
	b) Gewicht	22
	c) Mißbildungen	24
V	Diskussion	27
VI	Zusammenfassung	29
VII	Literaturverzeichnis	30

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen — Seite

Tabelle 1: Die Wirkung verschiedener Substanzen an d 8,5 der Schwangerschaft bei der CF_1 Maus in Verbindung mit 200 R Röntgenstrahlen als Schutzmittel gegen angeborene Mißbildungen und Tod. 13

" 2: Die zahlenmäßige Verteilung der Muttertiere, der Implantationen, der Foeten und der Resorptionen in den einzelnen Gruppen und die Implantationsrate mit Standardabweichung. 17

" 3: Die Häufigkeit der Resorptionen in den einzelnen Gruppen. 20

" 4: Das Durchschnittsgewicht der Foeten mit Standardabweichung. 22

" 5: Die zahlenmäßige Verteilung der Implantationen, der Foeten und der Mißbildungen. 25

Abbildung 1) Vorkommen von S^{35} und freiem, durch S^{35} markiertem Cysteamin/Cystamin in der Maus nach Injektion von etwa 3 mg markiertem Cysteamin. 7

" 2) Die Empfindlichkeit gegenüber den akuten Wirkungen der Bestrahlung (30-Tage Mortalität) als Funktion des Alters zum Zeitpunkt der Bestrahlung, (SAS/4 Mäuse beiderlei Geschlechts). 14

" 3) Die relative Häufigkeit der Resorptionen in den Gruppen, bezogen auf die Zahl der Implantationen. 21

" 4) Die Kurven der Gewichtsverteilung (in %) in den einzelnen Gruppen. 23

" 5) Die relative Häufigkeit der Mißbildungen, bezogen auf die Zahl der Foeten. 26

I Einleitung und Fragestellung

In den letzten Jahren ist die Möglichkeit der prophylaktischen oder therapeutischen Beeinflussung von Strahlenschäden in über 3000 Arbeiten untersucht worden, HUBER und SPODE (20). Nur sehr wenige dieser Arbeiten befassen sich mit der Beeinflussung strahleninduzierter Fruchtschäden.

In den Versuchen, die sich bis jetzt mit der Beeinflussung von Fruchtschäden befaßten, wurde entweder unter anderen Bedingungen bestrahlt, als in dem hier beschriebenen Versuch, (andere Dosis, anderes Stadium der Schwangerschaft), oder es wurde eine andere Tierart verwandt. Entweder waren die Versuchsreihen zu klein oder es wurden andere Kriterien zur Beurteilung einer Schutzwirkung herangezogen.

Nach diesen Arbeiten und nach Versuchen am erwachsenen Tier gehört unter den Strahlenschutzsubstanzen Cysteamin, wenn es vor der Bestrahlung appliziert wird, zu den wirksamsten Verbindungen, BACQ (6), BACQ und HERVE (9).

Am hiesigen Institut sind der experimentellen Mißbildungsforschung von BIRKNER (11), TRAUTMANN (44,45), KNOPP und TRAUTMANN (22) und EGNER (15) Arbeiten gewidmet worden. Bei diesen Versuchen haben die Autoren meistens die Strahlendosis 200 R gewählt, eine Dosis, groß genug, um makroskopisch deutlich erkennbare Mißbildungen zu erzeugen. TRAUTMANN (45) bezeichnet diese Ganzbestrahlungsdosis (200 R) als obere Grenze des subletalen Dosisbereichs. In diesem Versuch soll die gleiche Dosis gewählt werden.

Es soll untersucht werden, ob die Strahlenschutzsubstanz Cysteamin, vor der Bestrahlung intraperitoneal den Muttertieren injiziert, den Mäusefetus gegen Schäden schützt, die am 10. Tag der Schwangerschaft durch eine einzeitige Röntgenganzbestrahlung mit einer subletalen Dosis (200 R) hervorgerufen werden. Gleichzeitig wird untersucht, ob Cysteamin, im Gegensatz zu Versuchen an erwachsenen Tieren, BACQ (4), LANGENDORFF und Mitarbeiter (24), BACQ und HERVE (9), den Mäusefetus schützt, wenn es nach einer Ganzkörperbestrahlung injiziert wird.

Im Literaturteil werden in der Hauptsache Arbeiten zitiert, die die Wirkung des Cysteamin an der erwachsenen Maus und am Mäusefetus behandeln.

Die Bedeutung von Fruchtschädigungsversuchen, und damit auch die Bedeutung einer Substanz, die den Fetus vor der Wirkung ionisierender Strahlen schützt, unterstreicht RUGH (32,33). In seiner 1958 erschienenen Arbeit weist er unter anderem auf die extrem hohe Strahlenempfindlichkeit der embryonalen und fetalen Neuroblasten hin, ebenso wie in seiner 1964 erschienenen Arbeit, in der er schreibt, daß im Säugetierexperiment die Strahlendosis 25 R mehr als ausreicht, embryonale Neuroblasten zu zerstören, und daß bereits nach einer Dosis von 10 R anomale Lymphozyten im peripheren Blut erscheinen.

II Einige Wirkungen von Cysteamin an der Maus

Cysteamin, (HS - CH_2 - CH_2 - NH_2), das Dekarboxylierungsprodukt des Cystein, oxydiert an der freien Luft zu Cysteamin, BACQ und Mitarbeiter (10).

Im Strahlenschutzversuch an der Maus entfaltet es bei Gabe a. r. (ante radiationem) eine gute Wirkung, BACQ und HERVE (9).

Die LD_{50} für Mäuse beträgt bei i. p. (intraperitonealer) Injektion 350 mg/kg, BACQ und Mitarbeiter (10).

Die Toxizität bei chronischer Applikation ist gering, 150 mg/kg i. p. oder 400 mg/kg oral durch Magensonde werden gut vertragen, BACQ (2).

Nach i. p. Gabe von 200 mg/kg beobachteten DISTEFANO und Mitarbeiter (14) an Mäusen eine Erhöhung des Blutdrucks um etwa 40 mmHg, wobei sich der Blutdruck etwa 50 Minuten lang nicht wieder normalisierte. Außerdem fanden sie eine geringe Erhöhung der Darmmotilität. Nach Angabe dieser Autoren hat Cysteamin im allgemeinen keinen bemerkenswerten Einfluß auf die Atmung.

BACQ und HERVE (9) zitieren andere Arbeiten und schreiben, daß Cysteamin und Cystamin Leberglykogen freisetzen und die Ascorbinsäureverteilung ändern, ohne die Nebennierenrindensekretion zu steigern, daß diese Substanzen durch Einwirkung auf das Zytoplasma Gewebekulturen an der Entwicklung hindern und außerdem eine antiödematöse und antiallergische Wirkung haben, ohne dabei die Histaminwirkung herabzusetzen. Cysteamin soll einen Blutbildungsfaktor schützen.

BACQ und Mitarbeiter (8) geben an, daß durch Cysteamin das Lebergewicht von Mäusen reduziert und der Gehalt der Leber an Ascorbinsäure um 50% erhöht wird. Nach STARKIE (42) passiert Cysteamin wegen seines geringen Molekulargewichtes (MG 77) ohne weiteres die Placenta.

NELSON und ULLBERG (28) untersuchten an Mäusen die Verteilung von S^{35} nach Injektion von S^{35}-Cysteamin. 20 Minuten nach der Injektion fanden sie die höchste Aktivität in Hypophyse, Speichel- und Tränendrüsen sowie in Auge und Leber. Eine geringfügig niedrigere Aktivität stellten sie in Epididymis, Milz, Thymus, lymphatischen Drüsen, Magen- und Darmschleimhaut, Nieren, Nebennieren, Haut, in den Arterienwänden und im Knochenmark fest. In Lunge, Pankreas, Muskeln, Blut und ZNS war die Aktivität noch geringer. In den Testes war sie sehr gering.

An der schwangeren Maus fanden NELSON und ULLBERG (28) 2 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin, daß 20 Minuten nach der Injektion von S^{35}-Cysteamin die Radioaktivität im Fetus etwas niedriger war als im Muttertier, wobei die fetale Leber die höchste Aktivität aufwies. Eine relativ hohe Aktivität wurde in Darm, Arterienwänden, Retina, Knochenmark und Ohrmuscheln beobachtet, die Aktivität in Placenta und Gebärmutterwand wies den gleichen Grad auf wie die Darmschleimhaut des Muttertieres.
VERLY und Mitarbeiter (46) untersuchten die Ausscheidung des Cysteamin bei der Maus und stellten fest, daß 50% des markierten Cysteamin (150 mg/kg i. p.) nach 40 Minuten aus dem Körper verschwunden und nach 24 Stunden nur noch 2% übrig waren, (siehe Abb.1).

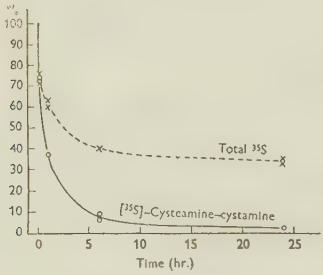


Abb. 1) Vorkommen von S^{35} und freiem, durch S^{35} markiertem Cysteamin/Cystamin in der Maus nach Injektion von etwa 3 mg markiertem Cysteamin.
Die Aktivität ist in % der injizierten Dosis ausgedrückt.
(Aus VERLY und Mitarbeiter(46).)

Beim Menschen zeigt Cysteamin nach BACQ und Mitarbeitern (10) gute Ergebnisse bei der Therapie des Strahlensyndroms. Auch chronische Leukämien wurden durch Cysteamin günstig beeinflußt. Nach langsamer i. v. Injektion von 200 - 400 mg treten beim Menschen keine Symptome auf, bei Injektion von 500 - 1000 mg kommt es zu einer vorübergehenden Erblindung.

III Biologisch - chemischer Strahlenschutz durch Cysteamin

1) Allgemeines

Seit es PATT und Mitarbeitern (30) gelang, die Mortalität von Ratten nach Röntgenbestrahlung mit letalen Dosen dadurch erheblich zu senken, daß er ihnen a. r. Cystein gab, sind zahlreiche Versuche durchgeführt worden mit dem Ziel, eine Substanz zu entdecken, die es gestattet, die Strahlenempfindlichkeit des Säugetieres zu modifizieren. Einen guten Überblick über die Strahlenschutzwirksamkeit von 14 Verbindungsklassen beziehungsweise über 3210 durchgeführte Strahlenschutzversuche geben HUBER und SPODE (20) in einem systematisierten Tabellenwerk.

BACQ und ALEXANDER (7) entdeckten schon vor 1951, daß dem Cysteamin (β-Mercaptoaethylamin) eine bedeutende Schutzwirkung zukommt, allerdings nur, wenn es vor einer Totalbestrahlung gegeben wird. Nach einer Totalbestrahlung gegeben, zeigt es beim erwachsenen Tier keinerlei Schutzeffekt, selbst dann nicht, wenn es innerhalb von 20 sec nach Beendigung der Bestrahlung injiziert wird. Nach BACQ und ALEXANDER (7) wirken Schutzsubstanzen nur, wenn sie während der Bestrahlung im Organismus vorhanden sind.

Bei den zitierten Arbeiten handelt es sich, falls nicht ausdrücklich erwähnt, immer um Versuche mit Gamma- oder Röntgenstrahlen. Es hat sich nämlich leider gezeigt, daß die Radioprotektiva gegen schnelle Neutronenstrahlung (oder Alphastrahlung) sehr viel weniger wirksam sind.

Die Schutzwirkung der Strahlenschutzsubstanzen ist umgekehrt proportional der Ionisationsdichte der Strahlung, gegen die sie schützen sollen. So stellten PATT und Mitarbeiter (29) fest, daß die Schutzwirkung von Cystein gegen schnelle Neutronenstrahlen nur halb so groß ist wie gegen Gamma-Strahlen. Während bei Gamma-Strahlen (Co^{60}) der Dosis-Reduktionsfaktor 14,9% $\pm$ 2,6% betrug, lag dieser Wert bei schneller Neutronenstrahlung bei 7,2% $\pm$ 0,6%.

2) Strahlenschutzversuche mit Cysteamin an der erwachsenen Maus

Die Schutzwirkung von Cysteamin gegen die Wirkung einer 100%ig tödlichen Strahlendosis beschrieben BACQ und Mitarbeiter (8). Wurde Mäusen 1 - 3 Minuten vor einer Bestrahlung mit 700 R 3 mg Cysteamin i. p. injiziert, überlebten 97% der Tiere, während von den ungeschützten Tieren nur 2% den 25. Tag p. r. (post radiationem) überlebten. Um die gleiche Mortalität zu erzielen, mußte bei den geschützten Tieren die Dosis um 600 R auf 1300 R erhöht werden.

Weiterhin wiesen BACQ und Mitarbeiter (10) an Mäusen nach, daß bei den geschützten Tieren zwar der strahlenbedingte Abfall des Gewichts und der Leukozyten nicht verhindert wird, doch konnten sie feststellen, daß eine frühzeitigere und intensivere Regeneration einsetzte.

ELTGEN und Mitarbeiter (16) fanden, daß bei der Maus die durch Ganzkörperbestrahlung mit 75 R im peripheren Blut bewirkte Retikulozytensenkung durch Gabe von Cysteamin vor der Bestrahlung weitgehend aufgehoben wird.

STRUBELT (43) untersuchte die Abnahme der Koenzym-A-Konzentration nach Bestrahlung mit 700 R in Leber, Niere, Darm, Gehirn und Milz von weißen Mäusen. Er konnte zeigen, daß diese Abnahme der Koenzym-A-Konzentration in Leber und Gehirn, nicht aber in den Nieren, durch Cysteamin verhindert wird.

ZSEBÖK und PETRANYI (48) erforschten an Ratten die Schutzwirkung des Cysteamin beim gastrointestinalen Strahlensyndrom. Sie stellten fest, daß ein teilweiser und indirekter Schutz gegen die letalen Störungen im Na- und Wasserhaushalt dadurch gegeben war, daß Cysteamin Natrium aus dem Knochen mobilisierte, so daß am 2. Tag p. r. der extrazelluläre Natriumspiegel bei geschützten Tieren höher war als bei ungeschützten. Außerdem war bei den geschützten Tieren die Exsikkose geringer.

HAGEN und Mitarbeiter (19) wiesen nach, daß Cysteamin die strahlenbedingte Kathepsinaktivierung in Thymus und Milz von Mäusen 72 Stunden p. r. deutlich verminderte und die Regeneration dieser Organe günstig beeinflußte. Für die DNS-Synthese in der Leber konnten diese Autoren zeigen, daß schon unmittelbar nach Bestrahlung - mit 400 bis 3200 R - ein starker Schutzeffekt gegeben war, (Dosisreduktionsfaktor 4,6). Die Autoren geben an, daß unter Cysteaminschutz die DNS-Synthese in der Mäuseleber bei Bestrahlung mit subletalen Dosen fast normal verläuft.

FLEMMING und GEIERHAAS (17) konnten zeigen, daß die bei Ganzkörperbestrahlung (1000 R) von Ratten nach 2,5 und 72 Stunden auftretende Steigerung der Nebennierenrindenaktivität durch Gabe von Cysteamin a. r. verhindert wird.
DEVIK und LOTHE (12) bestrahlten weiße Mäuse mit 200 R und stellten fest, daß bei vorheriger Gabe von Cysteamin die prozentuale Häufigkeit der Chromosomenaberrationen im Knochenmark geringer war.

RUGH und CLUGSTON (35) wiesen nach, daß nach Bestrahlung mit einer akut tödlichen Dosis bei vorheriger Gabe von Cysteamin das Leben der Mäuse nur dann verlängert wird, wenn die Strahlendosis vor Eintritt des Todes appliziert ist. Bei Gabe von Cysteamin p. r. sterben die Mäuse schneller, (Dosis 66000 R, Dosisleistung 15000 R/min).
RUGH und WOLFF (37) unterzogen 150 virginelle Mäuse einer Totalbestrahlung von 50 R und fanden, daß alle ungeschützten Tiere nach 30 Wochen steril waren, während Cysteamin wie auch Cystamin bei den geschützten Tieren das Ovar im Sinne einer später einsetzenden Sterilität vor der Strahlenwirkung schützten.
Über die Wirkung des Cysteamin beim genetischen Strahlenschaden liegen sich widersprechende Aussagen vor.
Während KAPLAN und LYON (21) bei Mäusen keinen Einfluß des Cysteamin auf die genetische Wirkung der Bestrahlung feststellen konnten, spricht FRÖLEN (18) von einer eindeutig mutationsherabsetzenden Wirkung des Cysteamin auf Spermatozoen und Spermatiden männlicher Mäuse.
Auch LÜNING und Mitarbeiter (26) geben an, daß Cysteamin die Rate der letalen Mutationen bei männlichen Mäusen, gemessen am intrauterinen Tod der Nachkommenschaft, reduziert.
MEWISSEN und BRUCER (27) untersuchten strahlenbedingte Spätveränderungen an Mäusen, denen vor der Bestrahlung Cysteamin gegeben worden war. Sie fanden, daß nach Bestrahlung mit 406 R und 550 R die Tumorhäufigkeit bei den geschützten Mäusen signifikant größer war als bei den ungeschützten Kontrollen. Nur bei den Mäusen, die mit der Dosis 301 R bestrahlt wurden, war die Tumorhäufigkeit bei geschützten und ungeschützten Tieren annähernd gleich.
DIMITROV (13) untersuchte Spätveränderungen an Mäusen, denen vor einer Totalbestrahlung mit verschiedenen Dosen Serotonin oder eine Kombination der Schutzstoffe Cysteamin - AET - Serotonin gegeben worden war. Er stellte fest, daß die Anwendung dieser Substanzen nichts an der Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen in der Nachbestrahlungs-

periode ändert. Durch Beobachtung des Körpergewichtes im Verlauf von 6 - 7 Monaten nach Bestrahlung mit absolut letaler Dosis, durch pathomorphologische Kontrolle und durch Untersuchungen über die DNS-Synthese konnte er nachweisen, daß die geprüften Schutzsubstanzen bei einem erheblichen Teil der Tiere die Möglichkeit völliger Überwindung der Strahleneinwirkung nicht gewährleisteten. Lediglich die Ermüdungsresistenz war bei den mit der Kombination Cysteamin - AET - Serotonin behandelten Tieren im Vergleich zu den unbestrahlten Kontrollen nur schwach herabgesetzt.
LANGENDORFF und Mitarbeiter (24) prüften die Wirksamkeit von Cysteamin, wenn es Ratten nach einer Körperteilbestrahlung gegeben wurde. Sie erzielten einen Schutzeffekt, wenn ein Körperteil - Leberregion oder beide hintere Extremitäten - während der Bestrahlung abgeschirmt wurde. Allerdings war dieser Schutzeffekt schwächer als der bei Gabe von Cysteamin vor einer Totalbestrahlung. Die Autoren geben an, daß die Gabe von Cysteamin nach einer Totalbestrahlung ohne jede Wirkung ist. Eine zusätzliche Schädigung der Tiere bei Gabe von Cysteamin p. r. konnte nicht sicher beobachtet werden.
BACQ (4) erklärt zu dieser Frage, daß Tiere, denen nach einer Totalbestrahlung Cysteamin oder eine andere Strahlenschutzsubstanz injiziert wird, oft schneller sterben und einen schlechteren Eindruck machen als die nur bestahlten Kontrolltiere.

3) Strahlenschutzversuche mit Cysteamin am Mäusefetus

Im Gegensatz zu der Zahl der Arbeiten, die sich mit dem Schutz erwachsener Tiere befassen, gibt es nur sehr wenige Arbeiten, in denen die Möglichkeit untersucht wird, den Fetus gegen die Induktion von Strahlenschäden zu schützen. Erst recht trifft dies für Versuche im Strahlendosisbereich bis 200 R zu.

RUGH und CLUGSTON (34) bestrahlten Mäusefoeten in utero entweder an d 14,5 (d = Schwangerschaftstag) mit 300 R oder an d 17,5 mit 700 R. Bei den an d 14,5 bestrahlten Foeten, deren Muttertieren a. r. 3 mg Cysteamin injiziert wurde, stellten die Autoren einen deutlichen Schutz fest, gemessen am Gewicht dieser Tiere einen Monat nach der Geburt. Bei den an d 17,5 bestrahlten Foeten wurde durch Cysteamin die Mortalität reduziert.

RUGH (31) wies eine Erhöhung der Überlebensrate nach, wenn den Muttertieren an d 17,5 bestrahlter Mäusefoeten 20 Minuten a. r. Cysteamin oder Cystamin injiziert worden war.

WOOLLAM und MILLEN (47) bestrahlten Mäusefoeten an d 12 mit 300 R. Bei der Section an d 18 konnten sie feststellen, daß die durch Cysteamin geschützten Foeten ein höheres Durchschnittsgewicht und weniger Meningocelen aufwiesen.

RUGH und GRUPP (36) untersuchten 15 verschiedene Substanzen (siehe Tab. 1, folgende Seite) bzw. Verfahren auf ihre Schutzwirkung gegen die Induktion von Fruchtschäden bei der Maus. Nur Cysteamin, Cystamin und Anoxie zeigten einen gesicherten Schutzeffekt. Mit p. r. verabreichten Substanzen, hier Dextrose und Gewebshomogenaten, konnte in keinem Fall ein Schutz erzielt werden. Die mangelnde Schutzwirksamkeit der Gewebshomogenate führen die Autoren darauf zurück, daß entweder die strahlenschutzwirksame Komponente dieser Homogenate nicht die Placentarschranke passieren kann oder am hämatopoetischen System angreift, das zum Bestrahlungszeitpunkt beim Fetus noch nicht entwickelt war.

SINISTRERO und Mitarbeiter (39) bestrahlten Ratten an d 10 mit 200 R, nachdem 20 Minuten vorher Cysteamin injiziert worden war. Bei der Tötung der Tiere an d 17 stellten sie fest, daß gegenüber den unbehandelten und unbestrahlten Kontrollen die Gewichtsminderung der Placenta bei den nur bestrahlten Tieren etwa 40%, bei den durch Cysteamin geschützten Tieren dagegen nur 20 % betrug.

Agent	Pregnancies	Implants	+ Normal	+ Exencephaly	+ Resorbed	+ Dead
Controls: No x-rays	61	630	591 = 94%	0 = 0%	37 = 5.7%	2 = 0.3%
Controls: + x-rays (a)	18	165	68 = 41.2%	34 = 20.6%	56 = 34%	6 = 3.6%
Cysteinamine alone	—	—	—	—	—	—
Cysteinamine + x-rays (a)	32	308	227 = 73%	48 = 16%	25 = 8%	7 = 2.5%
Cystamine alone	9	90	80 = 89%	0 = 0%	10 = 11%	0 = 0%
Cystamine + x-rays	21	212	170 = 80%	16 = 7.5%	25 = 12%	1 = 0.5%
AET (MEG) alone	17	168	122 = 72.5%	2 = 10%	41 = 24.5%	3 = 2%
AET (MEG) + x-rays	13	127	51 = 40%	24 = 19%	49 = 38.5%	3 = 2.5%
Dextrose alone	12	118	104 = 88%	0 = 0%	14 = 12%	0 = 0%
Dextrose + x-rays	7	66	31 = 47%	15 = 22%	18 = 28%	2 = 3%
x-rays + dextrose	9	94	44 = 47%	16 = 17%	26 = 28%	8 = 8%
Insulin alone	4	38	33 = 87%	2 = 5%	3 = 8%	0 = 0%
Insulin + dextrose	7	60	46 = 76.6%	8 = 13.3%	5 = 8.5%	1 = 1.6%
Insulin + x-rays (b)	8	81	36 = 44.5%	21 = 26%	20 = 24.6%	1 = 1.2%
Insulin + x-rays + dextrose (c)	8	83	29 = 35%	28 = 33.7%	22 = 26.5%	2 = 2.4%
Thorazine + refrig. alone	2	22	2 = 10%	0 = 0%	19 = 86%	1 = 4%
Thorazine + refrig. + x-rays	3	26	0 = 0%	0 = 0%	26 = 100%	0 = 0%
Alcohol (10%) alone	8	83	73 = 88%	0 = 0%	10 = 12%	0 = 0%
Alcohol (10%) + x-rays	19	191	62 = 32.4%	24 = 12.5%	98 = 31.5%	7 = 3.6%
Distilled water — 2 cc. alone	17	166	154 = 93%	3 = 2.0%	9 = 5%	0 = 0%
Distilled water + x-rays	23	225	70 = 31%	55 = 24%	91 = 40%	9 = 4%
Physiol. saline (2 cc) alone	10	104	92 = 89%	0 = 0%	10 = 9%	2 = 2%
Physiol. saline + x-rays (d)	43	394	178 = 45%	44 = 11%	133 = 34%	70 = 8.0%
Hypertonic (2x) saline alone	10	95	90 = 95%	0 = 0%	5 = 5%	0 = 0%
Hypertonic saline + x-rays	19	177	71 = 40%	18 = 10%	85 = 48%	3 = 2%
Anoxia alone (6% 0_2)	8	75	72 = 96%	0 = 0%	2 = 2.7%	1 = 1.3%
Anoxia + x-rays	13	141	100 = 71%	19 = 13.4%	22 = 15.6%	0 = 0%
Spleen homogenate alone I. P.	9	94	83 = 88%	0 = 0%	11 = 12%	0 = 0%
x-rays + splenic homogenate I. P.	17	174	70 = 40%	24 = 14%	73 = 42%	7 = 4%
Bone marrow homogenate I. V. alone	10	93	87 = 93%	1 = 1%	5 = 6%	0 = 0%
x-rays + bone marrow I. V.	22	219	107 = 49%	33 = 15%	71 = 32%	8 = 4%
Liver homogenate alone I. P.	11	115	106 = 92%	0 = 0%	9 = 8%	0 = 0%
x-rays + liver homogenate I. P.	15	143	57 = 39%	12 = 9%	67 = 47%	7 = 5%
Brain homogenate I. P. alone	8	81	76 = 94%	0 = 0%	5 = 6%	0 = 0%
x-rays + brain homogenate I. P.	13	121	53 = 44%	17 = 14%	41 = 34%	10 = 8%

(a) plus 1 with a cerebral vesicle (0.5%)
(b) plus 1 with anencephaly and 2 with protruding intestines (3.7%)
(c) plus 2 with anencephaly (2.4%)
(d) plus 4 stunted and 5 with cerebral vesicles (2%)

Tabelle 1: Die Wirkung verschiedener Substanzen an d 8,5 der Schwangerschaft bei der CF[1] Maus in Verbindung mit 200 R Röntgenstrahlen als Schutzmittel gegen angeborene Mißbildungen und Tod. (Aus RUGH und GRUPP (36).)

IV Eigener Versuch am Mäusefetus

1) Material

Zur Untersuchung wurden virginelle Albinomäuse eines institutseigenen Inzuchtstammes verwandt, die zu jeweils 10 in einem Käfig gehalten wurden. Morgens von 8h - 10h wurde zu 10 Weibchen ein Bock gesetzt, ab 11^{30}h wurden alle Weibchen mit einer Platinöse auf das Vorhandensein eines Vaginalpfropfes untersucht. - Dieser Pfropf besteht nach SOBOTTA (41) aus dem Sekret der Samenblasen des Bockes und Vaginalepithelien, bleibt nach SNELL (40) 18 - 24 Stunden, maximal 48 Stunden erhalten und gilt als Beweis für eine stattgefundene Kohabitation. - Weibchen mit Vaginalpfropf galten als belegt und wurden zu maximal 20 in einem Käfig gesetzt.
KRIEGEL und Mitarbeiter (23) geben an, daß bei Bestimmung der Schwangerschaft nach dieser Methode sich in der Regel zwei Drittel der Weibchen mit Vaginalpfropf als gravide erweisen.
Wegen der nur zweistündigen Paarungszeit dauerte es 41 Tage, bis genügend Weibchen belegt waren. Die jüngsten Weibchen waren am Bestrahlungstermin 144, die ältesten 185 Tage alt.
Zur Frage Alter und Strahlensensibilität wiesen LINDOP und ROTBLAT (25) an erwachsenen Mäusen beiderlei Geschlechts nach, daß sich in diesem Lebensalter - 20 Wochen/4 Tage bis 26 Wochen/3 Tage - die Strahlensensibilität nur geringfügig ändert, (siehe Abb. 2).

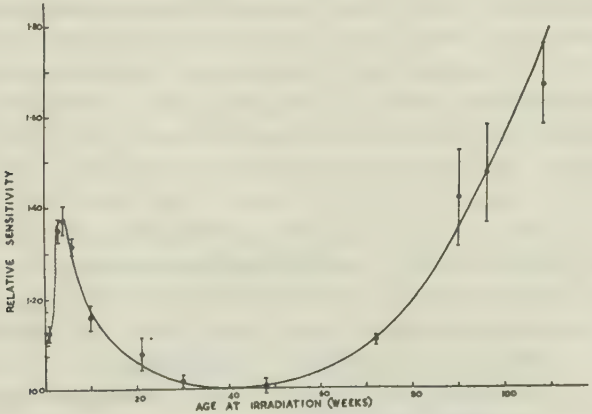


Abb. 2) Die Empfindlichkeit gegenüber den akuten Wirkungen der Bestrahlung (30-Tage Mortalität) als Funktion des Alters zum Zeitpunkt der Bestrahlung, (SAS/4 Mäuse beiderlei Geschlechts). (Aus LINDOP und ROTBLAT (25).)

LINDOP und ROTBLAT (25) geben an, daß in der Erwachsenenperiode die Strahlenempfindlichkeit innerhalb eines Spielraumes von 10% konstant bleibt. Außerdem wurde die Homogenität der Versuchsgruppen dadurch wiederhergestellt, daß die belegten Weibchen gleich nach der Belegung wahllos auf die einzelnen Gruppen verteilt wurden. Auf eine nur zweistündige Paarungszeit wurde geachtet, da die genaue Bestimmung des Konzeptionstermins sehr wichtig ist. Art und Häufigkeit der Mißbildungen, die durch ionisierende Strahlen induziert werden, hängen erheblich vom Entwicklungsstadium des Fetus ab, RUSSEL und RUSSEL (38), KRIEGEL und Mitarbeiter (23).
Der erste Tag der Schwangerschaft galt am Morgen des auf die Paarung folgenden Tages, 10h, als vollendet. Alle Tiere wurden jeweils am vollendeten 10. Tag der Schwangerschaft behandelt, so daß die Behandlung alle Foeten in etwa dem gleichen Entwicklungsstadium traf. - SOBOTTA (41) gibt an, daß die Spermien der Maus nur wenige Stunden leben. Nach SNELL (40) bleiben sie 6 Stunden befruchtungsfähig, KRIEGEL und Mitarbeiter (23) sagen, daß im Verlauf von 6 Stunden nach Bildung des Vaginalpfropfes mit Befruchtung zu rechnen ist. -
Der Altersunterschied der Foeten dürfte somit in unserem Versuch maximal 6 - 8 Stunden betragen.
Es wurden für den Versuch 268 Mäuse belegt. Bei der Sectio an d 18 schieden 41% der Tiere, weil der uterus völlig leer war, als primär steril aus dem Versuch aus. Dieser Prozentsatz ist somit in unserem Stamm etwas höher als in dem von KRIEGEL und Mitarbeiter (23) beschriebenen. Eine Erklärung bietet neben der biologischen Variabilität möglicherweise die Tatsache, daß KRIEGEL und Mitarbeiter nur jeweils 2 - 3 Weibchen mit einem Bock paarten.
Am vollendeten 10. Tag der Schwangerschaft wurden die Tiere wie folgt behandelt:

Gruppe I : Kontrolle, unbestrahlt, unbehandelt,
II : unbestrahlt, 1 cm^3 Ringerlösung i. p.,
III: unbestrahlt, 3 mg Cysteamin, gelöst in 1 cm^3 Ringerlösung i. p.,
IV : Kontrolle, bestrahlt, unbehandelt,
V : bestrahlt, 10 min a. r. 3 mg Cysteamin, gelöst in 1 cm^3 Ringerlösung,i. p.,
VI : bestrahlt, 15 min p. r. 3 mg Cysteamin, gelöst in 1 cm^3 Ringerlösung,i. p. .

Das Durchschnittsgewicht der Tiere am Bestrahlungstermin war 30 g.
Es wurden folgende Substanzen verwandt:

Cysteamin-hydrochlorid, 99,8%ig, (Fa. Th. Schuchardt GmbH, München),
Ringerlösung nach DAB 6, (Fa. Braun, Melsungen).

Das Cysteamin-hydrochlorid wurde erst 10 min vor der Applikation steril in Ringerlösung gelöst, (3 mg / 1 cm^3), um eine Oxydation des Cysteamin zu Cystamin zu verhindern, BACQ und Mitarbeiter (10), ANDREWS und PETERSON (1).
Die Lösungen wurden intraperitoneal injiziert, weil dies bei Ratten und Mäusen nach BACQ (3) die sicherste Art der Applikation ist; der Zeitraum 10 min zwischen Injektion und Bestrahlung wurde gewählt, da BACQ (5) bei erwachsenen Tieren maximale Schutzwirkung 3 - 10 min nach i. p. Injektion beobachtete.
Die für die Bestrahlung vorgesehenen Tiere wurden einer Totalbestrahlung von 200 R und 200 kv mittels eines Siemens-Reiniger-Stabilipan-Gerätes ausgesetzt. Weitere Bestrahlungsbedingungen: 1,45 Cu HWS, 1 mm Cu-Filterung, Fh: 100 cm, Röhrenstrom 20 mA, Dosisleistung 18 R/min bzw. 200 R/11 min.
Um eine gleichbleibende Dosierung zu gewährleisten, wurde die applizierte Strahlendosis mit einem Siemens-Universal-Dosismesser mit Fingerhutkammer gemessen. Die Tiere befanden sich während der Bestrahlung in einer ausreichend mit Luftlöchern versehenen 24 cm breiten und 36 cm langen Pappschachtel.
In früheren Versuchen an unserem Institut hatte sich gezeigt, daß mißgebildete oder nicht lebensfähige Foeten von ihren Muttertieren angefressen wurden, eine Erfahrung, über die auch KRIEGEL und Mitarbeiter (23) berichten. Um die Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse nicht zu beeinträchtigen, wurden die Tiere deshalb an d 18 durch Genickbruch getötet. Sofort anschließend wurden die Foeten durch Sectio dem Uterus entnommen, gewogen, getötet und für die Untersuchung auf Mißbildungen in Formalin konserviert. Der Uterus wurde auf Resorptionen untersucht. Noch nicht mazerierte, aber bei der Sectio nicht lebende Foeten wurden den Resorptionen zugerechnet.
Während des Versuches starb kein Tier, Infektionen wurden nicht beobachtet.
Die umseitige Tabelle (Tab. 2) soll eine Übersicht über die Zusammensetzung der einzelnen Versuchsgruppen geben.

Gruppe	Mäuse	Implantationen	Foeten	Resorptionen	Implantationsrate pro Maus und Standardabweichung
I	30	286	252	34	9,53 ± 1,838
II	21	212	193	19	10,01± 1,612
III	30	273	229	44	9,1 ± 2,495
IV	27	275	224	51	10,2 ± 1,969
V	24	246	218	28	10,25± 2,004
VI	28	267	209	58	9,55± 2,441
Gesamt	160	1559	1325	234	9,74± 2,111

Tabelle 2: Die zahlenmäßige Verteilung der Muttertiere, der Implantationen, der Foeten und der Resorptionen in den einzelnen Gruppen und die Implantationsrate mit Standardabweichung.

2) Methodik

Im Versuch soll geklärt werden, ob die intraperitoneale In-
ektion von Cysteamin vor oder nach Bestrahlung mit 200 R den Mäuse-
etus gegen die schädigende Wirkung ionisierender Strahlen schützt.
leichzeitig wird untersucht, ob die Injektion von Ringerlösung
der in Ringerlösung gelöstem Cysteamin die Entwicklung des Mäuse-
etus beeinflußt.
eshalb soll festgestellt werden, ob sich die einzelnen Gruppen
nterscheiden hinsichtlich:

1. der Resorptionsrate,
2. des Gewichts der Foeten,
3. der Mißbildungsrate.

ämtliche Foeten werden makroskopisch zweimal auf Hirnmißbildung
nd Mißbildung an den Zehen untersucht.
ur Untersuchung auf Hirnmißbildung werden die Tiere gegen das durch
as Laborfenster einfallende Tageslicht gehalten. Sind makroskopisch
leine Höcker - ein- oder beidseitig - auf dem Schädel zu erkennen,
ilt eine Hirnmißbildung als gegeben. Es sind auf diese Art auch
leinste Höcker deutlich zu sehen. Andere, gleichzeitig noch vorhan-
ene Anomalien bleiben bei dieser Untersuchung unberücksichtigt.
ls Mißbildung der Zehen wird hier nur eine Vermehrung oder Verminde-
ung der vorhandenen Zehenzahl angesehen, ausschlaggebend ist die
ahl der vorhandenen Zehennägel. Im Zweifel wird eine binoculare Lupe
Vergrößerung 10,5-fach - benutzt. Dabei werden an vorderen und
interen Extremitäten auftretende Anomalien getrennt, an vorderen oder
interen Extremitäten beidseitig auftretende Anomalien als eine Miß-
ildung gezählt. Gleichzeitig noch auftretende Mißbildungen anderer
rt werden nicht berücksichtigt.
aren Foeten sowohl am Gehirn als auch an wenigstens einer oder mehre-
en Extremitäten mißgebildet, wurde dieses Mißbildungssyndrom als Aus-
ruck einer besonders schweren Schädigung angesehen. Diese Foeten wur-
en noch einmal zu einer besonderen Gruppe zwecks statistischer Aus-
ertung zusammengefaßt.
s wird darauf verzichtet, Schwanzmißbildungen - sogenannte Knick-
chwänze - und Stellungsanomalien der Extremitäten in die Versuchs-
uswertung einzubeziehen, da eine sichere Aussage darüber, ob ein
nickschwanz oder eine Stellungsanomalie vorliegt, erst nach Skelet-
ierung, nicht aber bei rein äußerlicher Betrachtung gemacht werden
ann.

Unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der beschriebenen Kriterien, wird dieses statistisch auf Signifikanz geprüft. Bei der Resorptions- und Mißbildungsrate geschieht dies durch den Vierfeldertest, bezüglich der Durchschnittsgewichte durch den t - Test.

3) Ergebnisse

Weder die Injektion von Ringerlösung noch von darin gelöstem Cysteamin beeinflußt die Resorptionsrate und die Mißbildungsrate in den Gruppen II beziehungsweise III. Die auftretenden Unterschiede sind nicht signifikant. Doch wird durch die Injektion von Ringerlösung das Gewicht der Foeten in Gruppe II gegenüber dem Gewicht der Foeten in der Kontrollgruppe I signifikant ($p < 0,01$) erhöht.

a) Resorptionen

Bei den bestrahlten Tieren läßt sich in Gruppe IV gegenüber der Kontrollgruppe I eine Vermehrung der Resorptionen durch die Bestrahlung signifikant ($p < 0,05$) sichern.

Eine strahlenbedingte Vermehrung der Resorptionen ist bei den geschützten Tieren in Gruppe V nicht nachzuweisen. Der Unterschied in der Resorptionsrate zwischen den Gruppen V und IV ist ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Eine Schutzwirkung durch Injektion von Cysteamin a. r. ist gegeben.

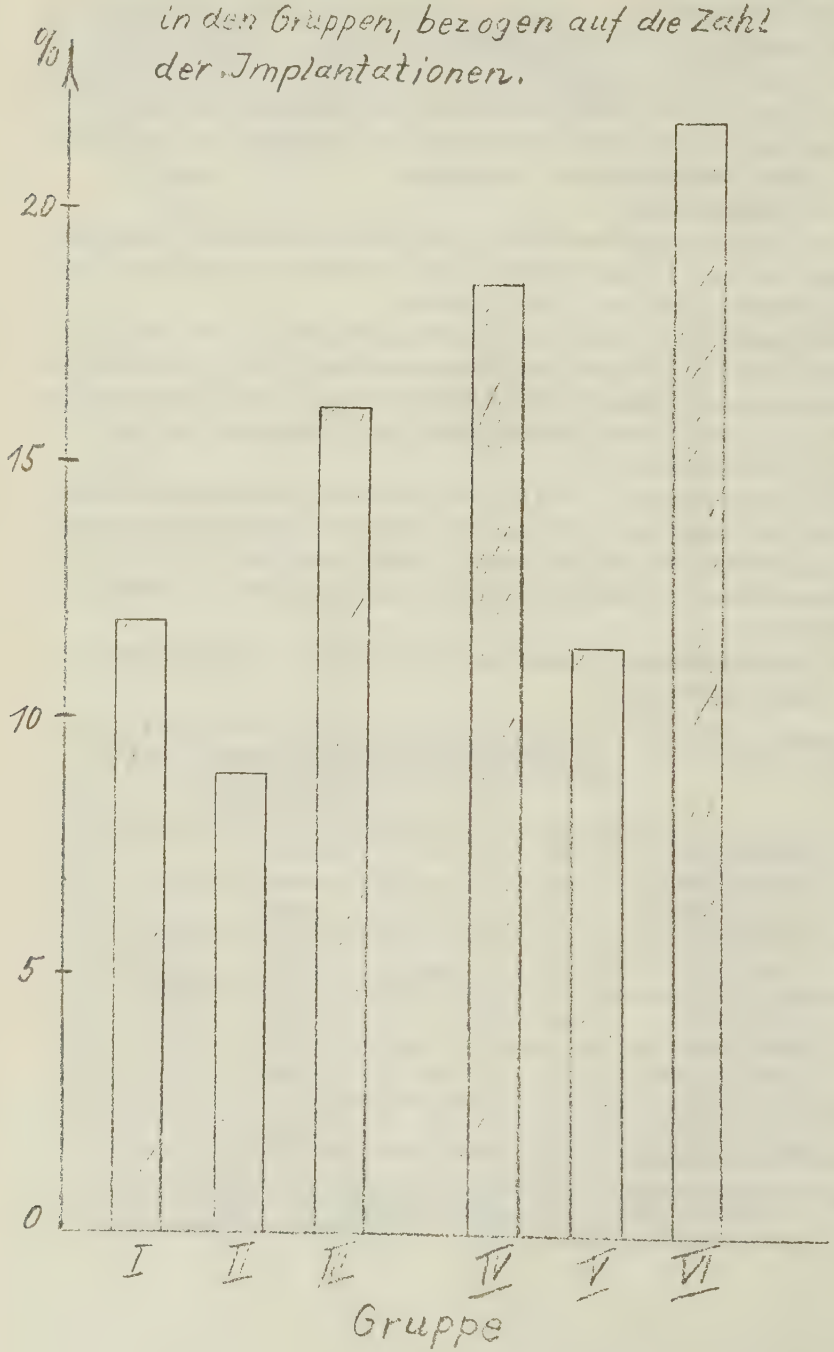
In Gruppe VI (Cysteamin p. r.) ist die Resorptionsrate zwar größer als in der nur bestrahlten Gruppe IV, doch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Es ist in Gruppe VI weder ein Schutz- noch ein Schädigungseffekt des nach der Bestrahlung injizierten Cysteamins nachzuweisen.

Tabelle 3 und Abbildung 3 geben Aufschluß über die Resorptionsrate in den einzelnen Gruppen.

Gruppe	Behandlung	Implantationen	Resorptionen	Resorptionen in % der Implantationen	Foeten
I	unbehandelte Kontrolle	286	34	11,9%	252
II	1 cm^3 Ringerlösung i. p.	212	19	8,9%	193
III	3 mg Cysteamin i. p.	273	44	16,1%	229
IV	bestrahlte Kontrolle	275	51	18,5%	224
V	3 mg Cysteamin a. r.	246	28	11,4%	218
VI	3 mg Cysteamin p. r.	267	58	21,7%	209

Tabelle 3: Die Häufigkeit der Resorptionen in den einzelnen Gruppen. (Der Unterschied zwischen der Gruppe I und IV ($p < 0,05$) sowie IV und V ($p < 0,05$) ist signifikant.)

Abb. 3) Die relative Häufigkeit der Resorptionen in den Gruppen, bezogen auf die Zahl der Implantationen.



b) Gewicht

Die strahlenbedingte Gewichtsminderung in Gruppe IV gegenüber der Kontrollgruppe I ist eindeutiger, ($p < 0{,}001$), als die strahlenbedingte Erhöhung der Resorptionsrate in dieser Gruppe. Ebenso ist die Schutzwirkung des Cysteamin gegen die strahlenbedingte Gewichtsminderung in Gruppe V mit einer größeren Signifikanz ($p < 0{,}001$) nachzuweisen.

Die Injektion von Cysteamin nach der Bestrahlung erweist sich weder als nützlich noch als schädlich.

Tabelle 4 und Abbildung 4 geben einen Überblick über die Gewichtsverteilung in den einzelnen Gruppen.

Gruppe	Behandlung	Foeten	Durchschnittsgewicht und Standardabweichung
I	unbehandelte Kontrolle	252	1,198 ± 0,134
II	1 cm^3 Ringerlösung i. p.	193	1,239 ± 0,132
III	3 mg Cysteamin i. p.	229	1,210 ± 0,166
IV	bestrahlte Kontrolle	224	0,885 ± 0,103
V	3 mg Cysteamin a. r.	218	0,949 ± 0,102
VI	3 mg Cysteamin p. r.	209	0,865 ± 0,105

Tabelle 4: Das Durchschnittsgewicht der Foeten mit Standardabweichung. (Signifikante Unterschiede bestehen zwischen den Gruppen I/IV ($p < 0{,}001$), IV/V ($p < 0{,}001$) und I/II ($p < 0{,}01$).)

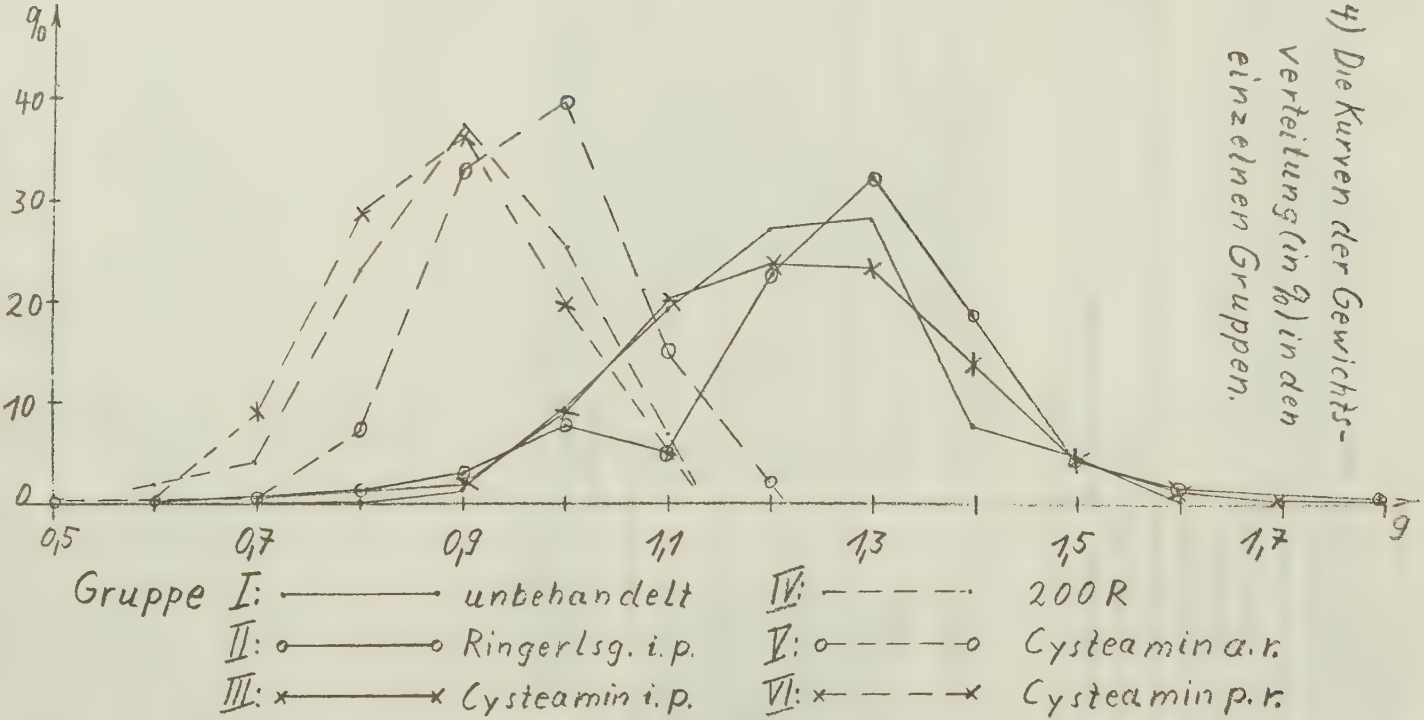


Abb. 4) Die Kurven der Gewichtsverteilung (in %) in den einzelnen Gruppen.

Die Ordinate gibt den Prozentsatz der Tiere an, der auf die einzelnen Gewichtsgruppen entfällt.

c) Mißbildungen

Die Vermehrung der Hirnmißbildungen, des Mißbildungssyndroms Hirn- und Zehenmißbildungen und der Mißbildungen an den Hinterzehen ist signifikant, ($p < 0{,}001$). Weil an den Vorderzehen in diesem Versuch nur wenig Mißbildungen auftreten, wird auf eine statistische Analyse verzichtet, da deren Aussagewert gering wäre.

In Gruppe V wird durch die Injektion von Cysteamin vor der Bestrahlung sowohl die Häufigkeit der strahlenbedingten Hirnmißbildung wie auch des Mißbildungssyndroms Hirn- und Zehenmißbildung signifikant ($p < 0{,}001$) verringert. Dagegen wird die Häufigkeit der an den Hinterzehen auftretenden Mißbildungen nicht beeinflußt.

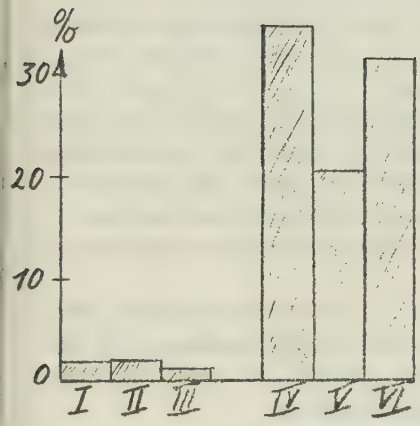
In Gruppe VI läßt sich weder ein Schutz- noch ein Schadenseffekt nachweisen.

Tabelle 5 und Abbildung 5 geben einen Überblick über die Verteilung der auftretenden Mißbildungen.

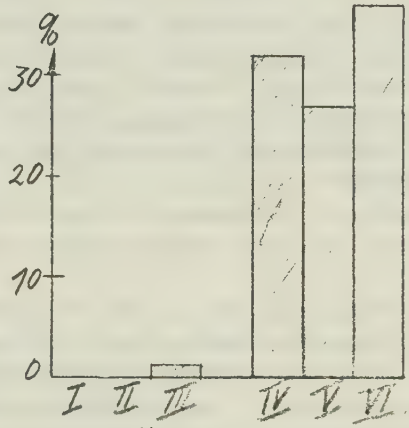
Gruppe	Art der Behandlung	Anzahl der Implantate	Anzahl der Foeten	Mißbildungen			
				Hirn	Hirn + Zehen	Hinterzehen	Vorderzehen
I	unbehandelte Kontrolle	286	252	5 / 1,98%			1 / 0,40%
II	1 cm^3 Ringerlösung i. p.	212	193	4 / 2,08%			
III	3 mg Cysteamin i. p.	278	229	3 / 1,31%		3 / 1,31%	
IV	unbehandelte bestrahlte Kontrolle	275	224	78 /34,80%	50 / 22,30%	71 /31,60%	9 / 4,02%
V	10 min a. r. 3 mg Cysteamin i. p.	246	218	45 /20,60%	21 / 9,65%	58 /26,60%	5 / 2,29%
VI	15 min p. r. 3 mg Cysteamin i. p.	267	209	66 /31,60%	31 / 14,80%	77 /36,80%	12 / 5,75%

Tabelle 5: Die zahlenmäßige Verteilung der Implantationen, der Foeten und der Mißbildungen. (Die relative Häufigkeit der Mißbildungen ist auf die Anzahl der Foeten bezogen.)

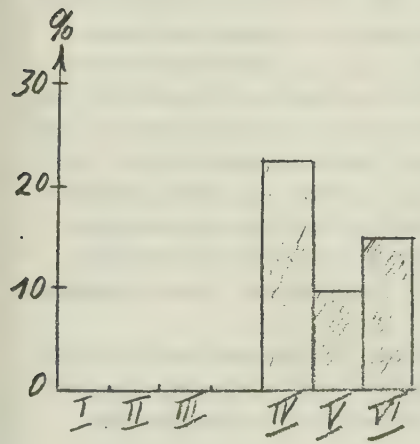
Abb5) Die relative Häufigkeit der Mißbildungen, bezogen auf die Zahl der Foeten.



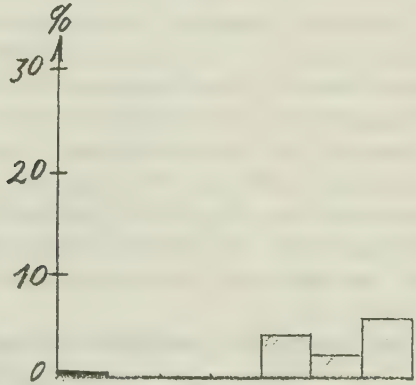
Hirnmißbildung



Mißbildung an Hinterzehen



Mißbildung an Hirn und Zehen



Mißbildung an Vorderzehen

V Diskussion

In den Kontrollversuchen zeigt sich, daß die Entwicklung des Fetus durch die Injektion der Cysteaminlösung nicht beeinflußt wird. Durch Injektion von 1 cm^3 Ringerlösung allein dagegen wird das Gewicht der Foeten signifikant erhöht. Eine Erklärung dafür konnte in der durchgesehenen Literatur nicht gefunden werden.

Die weiteren Ergebnisse beweisen, daß die strahlenbedingte Schädigung des Fetus gemildert werden kann, wenn den Muttertieren vor der Bestrahlung Cysteamin injiziert wird.

Die Injektion von Cysteamin nach der Bestrahlung erweist sich im hier beschriebenen Versuch als wirkungslos, ebenso wie BACQ (4), LANGENDORFF und Mitarbeiter (24) und BACQ und HERVE (9) in ihren Versuchen an erwachsenen Tieren keine Schutzwirkung nachweisen konnten, wenn sie Cysteamin nach einer Totalbestrahlung injizierten.

Die Verringerung der strahlenbedingten Resorptionshäufigkeit läßt sich statistisch weniger gut beweisen als die Verringerung der anderen hier untersuchten Strahlenschäden, jedoch ist der Unterschied noch signifikant. Eine Schutzwirkung ist gegeben.

Da bei Bestrahlung an d 10 die kritische Periode für die Induktion von Resorptionen, die nach KRIEGEL und Mitarbeitern (23) ihr Maximum bei d 7,5 hat, überschritten ist, läßt sich eine Schutzwirkung des Cysteamin bezüglich dieses Kriteriums möglicherweise besser sichern, wenn an d 7,5 bestrahlt wird. Im hier beschriebenen Versuch beträgt die Resorptionsrate in der bestrahlten Gruppe (IV) nur 18,5% gegenüber 11,9% Spontanresorptionen in der unbestrahlten Kontrollgruppe (I). Die Signifikanz dieses Unterschiedes ist $p < 0{,}05$. Daraus folgt, daß auch die Signifikanz des Unterschiedes zwischen der bestrahlten Gruppe (IV) und der bestrahlten und cysteamingeschützten Gruppe (V) höchstens den Wert $p < 0{,}05$ erreichen kann, sofern das Auftreten strahlenbedingter Resorptionen durch Cysteamin verhindert wird.

RUGH und GRUPP (36) jedenfalls fanden bei Bestrahlung an d 8,5 mit 200 R bei der Maus eine eindeutigere Reduktion der Resorptionsrate von 34% bei den nur bestrahlten auf 8% bei den bestrahlten und cysteamingeschützten Tieren.

Die Ergebnisse bezüglich Gewicht, Hirnmißbildung und Mißbildungssyndrom Hirn- und Zehenmißbildung sind eindeutig und stehen in Einklang mit den Ergebnissen von RUGH und CLUGSTON (34), WOOLLAM und MILLEN (47) sowie RUGH und GRUPP (36).

RUGH und CLUGSTON bestrahlten Mäusefoeten an d 14,5 in utero mit 300 R, nachdem 20 Minuten a. r. 3 mg Cysteamin injiziert worden waren. Einen Monat nach der Geburt stellten sie, verglichen mit den nur bestrahlten Kontrollen, am Gewicht dieser Tiere eine deutliche Schutzwirkung des Cysteamin fest.
WOOLLAM und MILLEN (47) injizierten 4 mg Cysteamin/Maus und bestrahlten an d 12 mit 300 R. Bei der Sectio an d 18 wiesen sie ein höheres Durchschnittsgewicht nach. Außerdem fanden sie bei den geschützten Tieren weniger Meningozelen.
RUGH und GRUPP (36) fanden weniger Exencephalien bei den cysteamingeschützten, an d 8,5 mit 200 R bestrahlten Tieren.

Zusammenfassung

Es wird die Schutzwirkung von Cysteamin, vor oder nach einer Totalbestrahlung schwangeren Mäusen injiziert, gegen die Induktion von Fruchtschäden am Mäusefetus untersucht. Es wird festgestellt, daß Cysteamin, vor der Bestrahlung injiziert, das Ausmaß der Fruchtschädigung verringert. Nach der Bestrahlung gegeben, hat Cysteamin keinen signifikanten Einfluß auf die weitere Entwicklung des Fetus. Auf Literatur zur Frage des biologisch-chemischen Strahlenschutzes wird hingewiesen.

Literaturverzeichnis

Abkürzungen nach Cumulated Index Medicus 1968.

1) Andrews, H.L., Peterson, D.C. und Jacobus, D.P. : Studies on the effects of chemical protective compounds in mice at low radiation dose rates. Radiat Res 23:13-8, 1964

2) Bacq, Z.M. : Chemical Protection Against Ionizing Radiation, Springfield, Illinois, 1965 : Seite 60

3) Bacq, Z.M. : Chemical Protection Against Ionizing Radiation, Springfield, Illinois, 1965 : Seite 125

4) Bacq, Z.M. : Chemical Protection Against Ionizing Radiation, Springfield, Illinois, 1965 : Seite 150

5) Bacq, Z.M. : Chemical Protection Against Ionizing Radiation, Springfield, Illinois, 1965 : Seite 126

6) Bacq, Z.M. : Chemical Protection Against Ionizing Radiation, Springfield, Illinois, 1965 : Seite 12

7) Bacq, Z.M. und Alexander, P. : Grundlagen der Strahlenbiologie, Stuttgart, 1958 : Seite 299 und 312

8) Bacq, Z.M., Dechamps, G., Fischer, P., Herve, A., Le Bihan, H., Lecomte, J., Pirotte, M. und Rayet, P. : Protection against x-rays and therapy of radiation sickness with - mercaptoethylamine. Science 117:633-6, 1953

9) Bacq, Z.M. und Herve, A. : Ein chemischer Schutz gegen Röntgenstrahlungen. Strahlentherapie 95:215-37, 1954

10) Bacq, Z.M., Herve, A. und Scherber, F. : Action de la mercaptoéthylamine sur la régénération des leucocytes chez la souris après irradiation aux rayons x. Arch Int Pharmacodyn 94:93-102, 1953

11) Birkner, R. : Symptomatik und Systematik der Strahlenschädigungen. Strahlentherapie 106:335-53, 1958

12) Devik, F. und Lothe, F. : Effect of cysteamine, cystamine and hypoxia on mortality and bone marrow chromosome aberrations in mice after total body roentgen irradiation.
Acta Radiol (Stockholm) 44:243-8, 1955

13) Dimitrov, L. : Spätveränderungen nach letaler Röntgen-Ganzkörperbestrahlung weißer Mäuse nach Anwendung von Strahlenschutzsubstanzen.
Strahlentherapie 124:599-616, 1964

14) Distefano, V., Klahn, J.J. und Leary, D.E. : The pharmakological effects of some radioprotective agents in mice.
Radiat Res 17:792-800, 1962

15) Egner, D. : Die Sterblichkeit von Mäuseembryonen nach Ganzkörperbestrahlung mit 200 R in der Präimplantationsperiode.
Inauguraldissertation, Berlin 1961

16) Eltgen, D., Koch, R. und Langendorff, H. : Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz.
XXXVIII. Mitteilung: Der Einfluß von Cysteamin und Serotonin auf die Retikulozyten und den Eisenstoffwechsel bestrahlter Tiere.
Strahlentherapie 114:118-27, 1961

17) Flemming, K. und Geierhaas, B. : Schutzwirkung von Cysteamin gegen Corticosteroid-Anstieg nach Röntgenbestrahlung.
Naturwissenschaften 54:493-4, 1967

18) Frölen, H. : Effects of some radioprotective substances upon pre-natal survival of offspring to roentgen irradiated male mice.
Acta Radiol Ther (Stockholm) 4:373-84, 1966

19) Hagen, U., Ernst, H. und Langendorff, H. : Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz.
XXVI. Mitteilung: Wirkungen von Strahlenschutzsubstanzen auf die durch Röntgenstrahlen ausgelösten Stoffwechselveränderungen im Organismus.
Strahlentherapie 107:426-36, 1958

20) Huber, R. und Spode, E. : Biologisch-chemischer Strahlenschutz I-IV, Akademie Verlag, Berlin 1961 und 1963

21) Kaplan, W.D.und Lyon, M.F. : Failure of mercaptoethylamine to protect against the mutagenic effects of radiation.
II: Experiments with mice.
Science 118:777-8, 1953

22) Knopp, J. und Trautmann, J. :
Die Wirkungen von 200r- Röntgenganzbestrahlungen auf die Placenta der weißen Maus.
Strahlentherapie 110:70-82, 1959

23) Kriegel, H., Langendorff, H. und Shibata, K. :
Die Beeinflussung der Embryonalentwicklung bei der Maus nach einer Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 119:349-70, 1962

24) Langendorff, H., Catsch, A. und Koch, R. :
Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz.
XVII. Mitteilung: Die Strahlenschutzwirkung des Cysteamin bei Verabfolgung nach einer Körperteilbestrahlung.
Strahlentherapie 102:51-7, 1957

25) Lindop, P.J. und Rotblat, J. :
The age factor in the susceptibility of men and animals to radiation.
I. The age factor in radiation sensitivity in mice.
Brit J Radiol 35:23-31, 1962

26) Lüning, K.G., Frölen, H. und Nelson, A. :
The protective effect of cysteamine against genetic damages by x-rays in spermatozoa from mice.
Radiat Res 14:813-8, 1961

27) Mewissen, D.J. und Brucer, M. :
Late effects of gamma radiation on mice protected with cysteamine or cystamine.
Nature (London) 179:201-2, 1957

28) Nelson, A. und Ullberg, S. :
Distribution of S^{35} in mice after injection of S^{35}-cysteamine.
Acta Radiol (Stockholm) 53:305-13, 1960

29) Patt, H.M., Clark, J. und Vogel Jr., H.H. :
Comparative protective effect of cysteine against fast neutron and gamma irradiation in mice.
Proc Soc Exper Biol Med 84:189-93, 1953

30) Patt, H.M., Tyrée, E.B., Straube, R.L. und Smith, D.E. :
Cysteine protection against x-irradiation.
Science 110:213-4, 1949

31) Rugh, R. :
Relative value of cysteamine and cystamine as radioprotective agents for fetal and adult mice.
Americ J Physiol 189:31-5, 1957

32) Rugh, R. : Responses of the developing fetal nervous system to roentgen irradiation.
Radiology 71:729-31, 1958

33) Rugh, R. : Why radiobiology?
Radiology 82:917-20, 1964

34) Rugh, R. und Clugston, H. : Protection of mouse fetus against x-irradiation death.
Science 123:28-9, 1956

35) Rugh, R. und Clugston, H. : The time-intensity relations of whole-body acute x-irradiation and protection by - mercaptoethylamine.
Radiat Res 1:437-47, 1954

36) Rugh, R. und Grupp, E. : Protection of the embryo against congenital and lethal effects of x irradiation (part I) and (Part II).
Atompraxis 6:143-48 und 209-17, 1960

37) Rugh, R. und Wolff, J. : Evidence of some chemical protection of the mouse ovary against x-irradiation sterilization.
Radiat Res 7:184-9, 1957

38) Russel, L.B. und Russel, W.L. : An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo.
J Cell Physiol 43 Suppl 1:103-49, 1954

39) Sinistrero, G., Agati, G., Stoppa, I.M., Aimone, V. und Carazzone, P. : Rilievi istologici ed istochimici sulla placenta di ratte sottoposte ad irradiazione. II. Influenza della protezione fisica e chimica.
Minerva Radiol 9:571-5, 1964

40) Snell, G.D. : Biology Of The Labaratory Mouse, Dover Publications, New York 1956

41) Sobotta, J. : Die Befruchtung und Furchung des Eies bei der Maus.
Arch Mikr Anat 45:15-93, 1895

42) Starkie, C.M. : The effect of cysteamine on the survival of foetal germ cells after irradiation.
Int J Radiat Biol 3:609-17, 1961

43) Strubelt, O. : Die Wirkung ionisierender Strahlen auf den Koenzym-A-Gehalt tierischer Organe und ihre Beeinflussung durch Cysteamin und Reserpin.
Strahlentherapie 121:613-20, 1963

.4) TRAUTMANN, J. : Wirkungen ionisierender Strahlen auf Mäuseembryonen.
Strahlentherapie Suppl 46:220-2, 1960
2:220-2, 1960

5) TRAUTMANN, J. : Wirkungen subletaler Strahlendosen auf Organe hoher Strahlenempfindlichkeit.
Strahlentherapie 114:535-51, 1961

6) VERLY, W.G., GREGOIRE, S., RAYET, P. und URBAIN, M.T. : Metabolism of -mercaptoethylamine ; in mice.
Biochem J 58:660-2, 1954

7) WOOLLAM, D.H.M. und MILLEN, J.W. : Influence of cysteamine on the teratogenic action of x-irradiation.
Nature (London) 182:1801, 1958

8) ZSEBÖK, Z. und PETRANYI G.Y. Jr. : Über die Schutzwirkung des Mercaptamins bei den Störungen des Na- und Flüssigkeits-Haushaltes beim gastrointestinalen Strahlensyndrom.
Acta Med Acad Sci Hung 20:215-25, 1964

Herrn Professor Dr. med. R. B i r k n e r
danke ich sehr für das Thema, für seine
freundliche Unterstützung und für die Durchsicht
dieser Arbeit.

Herrn Privatdozent Dr. med. J. T r a u t m a n n (†)
verdanke ich wertvolle Anregungen und Hinweise.
Dem Institut für medizinische Statistik der
Freien Universität (Direktor Professor Dr. med.
Dr. rer. nat. Günter F u c h s) danke ich für die
freundliche Beratung bei der statistischen Aus-
wertung der Versuchsergebnisse.

Lebenslauf

Am 25. Februar 1940 wurde ich in Mettingen in Westfalen als zweites Kind des Sparkassenbeamten Heinz Link und seiner Frau Anna Link geb. Raabe geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule und der Mittelschule in Mettingen besuchte ich das Gymnasium in Ibbenbüren. Dort bestand ich 1960 das Abitur.
Nachdem ich meinen Wehrdienst abgeleistet hatte, begann ich im Sommersemester 1961 das Medizinstudium an der Universität Münster und legte dort nach dem Sommersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester hörte ich an den Universitäten Freiburg, Berlin und Genf. Im Wintersemester 1966/67 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin mit dem Prädikat "Sehr gut".
Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Evangelischen Hospital Lilienthal in Lilienthal, am Zentralkrankenhaus St. Jürgenstraße in Bremen, am Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit und am Kreiskrankenhaus in Marktoberdorf/Allgäu.
Die Bestallung als Arzt wurde mir im Mai 1969 erteilt. Seit dem 1. Oktober 1969 arbeite ich als Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33